7. AFECTAREA RENALĂ ÎN VASCULITELE SISTEMICE

1. Introducere

Vasculitele reprezintă un grup de boli caracterizate printr-o *afectare inflamatorie a peretelui vascular*. Calibrul vaselor afectate şi mecanismele patogenice implicate sunt variabile. Unele vasculite sunt denumite *„necrozante*", ceea ce semnifică prezenţa unei necroze fibrinoide la nivelul mediei arterelor, asociată cu inflamaţie (infiltrate cu celule inflamatorii) intimală şi adventicială. Alte vasculite se caracterizează prin *infiltrate cu celule gigante* şi distrucţia limitantei elastice interne, fără necroză fibrinoidă. În sfârşit, alte vasculite sunt denumite *„leucocitoclazice*", caracterizate printr-un infiltrat perivascular cu neutrofile, fără necroză fibrinoidă şi fără celule gigante.

2. Clasificare (*Chapel Hill, 1993*):

(1) Vasculite ale vaselor mari

- *Arterita temporală cu celule gigante*. Arterită granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Afectează preponderent ramurile extracraniene ale carotidei şi, în special, artera temporală. Survine după vârsta de 50 de ani. Se asociază cu polimialgia reumatică.
- *Arterita Takayasu*. Inflamaţie granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Survine, de obicei, înainte de vârsta de 50 de ani.

(2) Vasculite ale vaselor medii

- *Poliarterita nodoasă*. Inflamaţie necrozantă a arterelor de calibru mediu şi mic, fără afectare glomerulară, fără afectarea inflamatorie a arteriolelor, a capilarelor şi a venulelor.
- *Boala Kawasaki*. Arterită a arterelor de calibru mare, mediu şi mic, asociată unui sindrom limfo-cutaneo-mucos. Atingerea coronarelor este frecventă. Apare de obicei la copii.

(3) Vasculite ale vaselor mici

- *Granulomatoza Wegener*. Inflamaţie granulomatoasă a tractului respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mic şi mediu. Glomerulonefrita necrozantă este frecventă.

Manual de nefrologie

- *Sindromul Churg-Strauss*. Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.
- *Poliangeita microscopică*. Inflamaţie necrozantă pauci-imună a vaselor de calibru mic. Glomerulonefrita necrozantă este foarte frecventă. Capilarita pulmonară este, de asemenea, frecventă.
- *Purpura Henoch-Schonlein*. Vasculită cu depozite de IgA ce afectează vasele mici. Tipic, afectează pielea, articulaţiile, intestinul şi glomerulii.
- *Vasculita din crioglobulinemia esenţială*. Vasculită cu depozite de crioglobuline, asociată cu crioglobulinemie. Afectare cutanată şi glomerulară frecventă.
- *Angeita leucocitoclazică cutanată*. Angeită cutanată izolată. Fără glomerulonefrită sau vasculită sistemică.

Termenul de „*calibru mare*" corespunde aortei şi ramurilor mari ale acesteia. Vasele de „*calibru mediu*" sunt principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare şi mezenterice. Vasele de „*calibru mic*" sunt venulele, capilarele, arteriolele şi arterele intraparenchimatoase distale ce se continuă cu arteriolele. Unele vasculite ale vaselor mari pot afecta şi vase de calibru mediu, dar vasculitele vaselor medii nu trebuie să afecteze vase mai mici decât arterele.

I. POLIARTERITA NODOASĂ (PAN)

1. Definiţie: *Vasculită sistemică necrozantă, ce afectează arterele de calibru mediu şi mic.*

2. Epidemiologie: Incidenţa anuală este de 5-10 cazuri / 100.000 loc. Afectează în mod egal ambele sexe. Vârsta de predilecţie: 40-60 ani.

Manual de nefrologie

3. Etiologie: PAN poate fi:

- *Primitivă* (majoritatea cazurilor);
- *Secundară*:
  - *VHB* (10-30% din toate cazurile de PAN);
  - Alte virusuri (rar): HIV, CMV, parvovirus B19, HTLV1, VHC, herpes virusuri;
  - Hemopatii: leucemia cu tricholeucocite, sindroame mielodisplazice (leucemia mielo-monocitară cronică, anemia refractară);
  - Neoplazii (?).

4. Patogeneza PAN este neclară. Ar putea fi implicaţi mai mulţi factori:

- *Depozite de complexe imune* Ag-Ac au fost evidenţiate, uneori, la nivelul arterelor (de exemplu, în PAN secundară hepatitei cu VHB, aceste complexe conţin AgHBs). Complexele imune activează complementul, care, la rândul său, stimulează migrarea şi activarea neutrofilelor.
- *ANCA* (p-ANCA sau c-ANCA) se întâlnesc rar (< 5%). Unii autori consideră că, de fapt, în aceste cazuri, nu este vorba de PAN, ci de poliangeită microscopică (PAM) şi că prezenţa ANCA ar trebui să fie un criteriu de excludere a PAN.
- *Ac anti-celule endoteliale (AACE)* au fost implicaţi în patogeneza PAN, dar Ag specific de pe celulele endoteliale nu este cunoscut. Mai mult, AACE nu sunt specifici PAN, putând fi întâlniţi şi în alte tipuri de vasculite.
- *Citokine*. În PAN au fost descrise nivele serice crescute ale unor citokine pro-inflamatorii, precum IFN- α şi IL-2 (şi, mai puţin, TNF-α şi IL-1-β).
- *Limfocitele T* (în special CD8+) şi *macrofagele* se întâlnesc frecvent la examenul microscopic al leziunilor vasculare, uneori fiind predominante.

5. Anatomie patologică

Leziunea histologică elementară caracteristică PAN este o *vasculită necrozantă* ce interesează *arterele de calibru mediu şi mic*, mai rar arteriolele şi foarte rar venulele. Poate fi afectată orice arteră (cu excepţia aortei şi a arterelor pulmonare), dar cel mai frecvent sunt implicate *arterele musculare* şi *ale nervilor periferici*.

Manual de nefrologie

Leziunile vasculare sunt *segmentare*, astfel încât zone afectate alternează cu zone sănătoase, de-a lungul aceleiaşi artere.

Leziunile evoluează în două stadii:

- *Stadiul inflamator (acut)* se caracterizează printr-un *infiltrat celular polimorf* în peretele arterial (în special polinucleare neutrofile, dar şi limfocite T CD8+, macrofage şi eozinofile), asociat cu *necroza fibrinoidă a mediei*. Fibrinoidul (un material proteic omogen, eozinofil, cu aspect asemănător fibrinei) invadează structurile elastice, mai ales limitanta elastică internă. Leziunile inflamatorii se pot complica cu *anevrisme* şi *tromboze*. În imunofluorescenţă (IF) se observă, uneori, depozite de Ig şi complexe imune.
- *Stadiul fibros (cronic)*, în care are loc reparaţia cicatricială a leziunilor, se caracterizează printr-o endarterită fibroasă, care poate determina *ocluzii vasculare*. Anevrismele, de obicei, regresează în acest stadiu.

O trăsătură specifică PAN este *coexistenţa leziunilor de vârste diferite* (acute şi cronice) în teritorii învecinate şi, uneori, chiar suprapuse în acelaşi teritoriu.

6. Manifestări clinice

- *Debutul* este brusc, cu alterarea stării generale, dureri articulare şi musculare sau neuropatie (mononevrită), uneori debut visceral, afectând iniţial un singur organ (rinichi, tub digestiv), după care manifestările se extind rapid la alte organe şi sisteme;
- *Semne generale*: febră, scădere ponderală (adesea severă, ca urmare a "topirii" maselor musculare);
- *Afectare musculară*: mialgii intense, astenie musculară (pretează la confuzie cu polimiozita, dar CPK este, de obicei, în limite normale), amiotrofii;
- *Neuropatie periferică*: mononevrită multiplă, asimetrică, senzitivo-motorie, predominantă la membrele inferioare (sciatic popliteu extern şi intern), dar poate afecta şi membrele superioare (radial, cubital) şi, excepţional, nervii cranieni; se manifestă prin parestezii şi dureri, ce preced parezele; în prezenţa unei nevrite, *debutul brusc* şi *edemul distal* sunt sugestive pentru PAN;

Manual de nefrologie

- *Afectare articulară*: artralgii, în special la articulaţiile mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne); centurile sunt respectate; mai rar, apar artrite, asimetrice şi neerozive;
- *Afectare cutanată*: purpură, livedo, urticarie, noduli subcutanaţi pe traiectele arterelor dermice şi hipodermice (de 0,5-2 cm, ce apar şi dispar rapid, se întâlnesc rar, dar sunt foarte caracteristici), fenomen Raynaud, gangrene digitale;
- *Afectare renală*: HTA renovasculară, infarcte renale, insuficienţă renală;
- *Afectare digestivă*: dureri abdominale, enterită ischemică (colonul şi stomacul sunt mult mai rar afectate), hemoragii şi perforaţii intestinale, pancreatită, colecistită, apendicită;
- *Afectare cardiovasculară*: HTA (40% din cazuri, de obicei moderată, rar HTA malignă), miocardită (manifestată prin cardiomegalie, tahicardie, sufluri, tulburări de ritm şi de conducere sau insuficienţă cardiacă), coronarită; pericardita este foarte rară, iar afectarea endocardului nu se întâlneşte niciodată în PAN;
- *Altele* (rare): orhită, afectare oculară, SNC. Spre deosebire de alte vasculite sistemice, afectarea pulmonară este excepţională în PAN.

7. Explorări paraclinice

- *Sdr. inflamator nespecific*: VSH, proteina C reactivă (CRP), leucocitoză cu neutrofilie, uneori eozinofilie, anemie inflamatorie.
- *Ag HBs* trebuie căutat sistematic.
- *ANCA* se întâlnesc rar; după unii autori, nu sunt caracteristici PAN şi reprezintă un criteriu de diagnostic diferenţial PAN vs PAM.
- *EMG* evidenţiază o afectare de tip *axonal*, predominant la membrele inferioare, cu diminuarea potenţialelor de acţiune senzitive şi motorii, dar cu viteză de conducere nervoasă normală sau uşor scăzută.
- *Arteriografia* celio-mezenterică şi renală evidenţiază stenoze, microanevrisme (de 1-5 cm, cu risc de ruptură şi hemoragii) sau ocluzii arteriale (asociate cu infarcte, în special renale).

Manual de nefrologie

- *Ex. histologic* este singurul ce permite diagnosticul de certitudine, dar nu este indispensabil. Biopsii: musculară, nerv crural, renală, testiculară. PBR are risc hemoragic dacă există microanevrisme.

8. Criterii de diagnostic (*American College of Rheumatology, 1990*):

1. ***Scădere ponderală*** ≥ 4 kg, fără legătură cu modificarea dietei sau alţi factori
2. ***Livedo reticularis*** pe membre sau trunchi
3. ***Dureri testiculare***, spontane sau la palpare, în absenţa unei cauze infecţioase sau traumatice
4. ***Mialgii*** difuze (exceptând centurile), astenie musculară, dureri ale membrelor inferioare
5. ***Mono- sau polineuropatie***
6. ***HTA***, cu TAD > 90 mm Hg
7. ***Retenţie azotată***, în absenţa deshidratării sau obstrucţiei
8. ***VHB*** – AgHBs sau AcHBs în ser
9. ***Anomalii arteriografice***: anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale, în absenţa aterosclerozei, a fibrodisplaziei sau a altor cauze neinflamatorii
10. ***Biopsia arterială*** a unei artere de calibru mediu/mic – infiltrat inflamator cu polinucleare/mononucleare

Diagnosticul de PAN necesită prezenţa a *cel puţin 3 din aceste 10 criterii* (sensibilitate şi specificitate > 80%).

Manual de nefrologie

9. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

În cazurile la care se obţine remisiune, recăderile sunt rare (< 20%).

Decesul poate surveni precoce (în primele luni), în *formele severe de PAN*, cu afectare multivisceralã, sau tardiv, cel mai frecvent ca urmare a *afectării tractului digestiv*. O altă cauză importantă de deces o constituie *complicaţiile infecţioase* secundare tratamentului imunosupresiv (septicemii, infecţii virale, pneumonie cu Pneumocystis carinii).

***Criterii de gravitate*: scorul FFS** („*five factor score*”):

1. Proteinurie > 1 g/24 h
2. Creatinina serică > 1,5 mg/dl
3. Cardiomiopatie
4. Afectare digestivă severă
5. Afectare SNC

Mortalitatea la 5 ani este de 12% în absenţa oricărui criteriu de gravitate, dar creşte la 26% în prezenţa unui singur criteriu şi la 46% dacă sunt prezente două sau mai multe criterii de gravitate. Acest scor prognostic este aplicabil şi în cazul PAM şi al sindromului Churg-Strauss.

10. Tratament

a) PAN non-asociată cu VHB

Strategia terapeutică depinde de gravitatea bolii, definită prin scorul FFS. Baza tratamentului rămâne corticoterapia, asociată uneori cu alte imunosupresoare. Corticoterapia, introdusă în tratamentul PAN în anii 1950, a determinat creşterea supravieţuirii la 5 ani de la 10% la 50%. Adăugarea citostaticelor (ciclofosfamida) a dus rata de supravieţuire la peste 80%.

Frecvenţa redusă a recăderilor în PAN permite administrarea tratamentului imunosupresor pe perioade mai scurte (12 luni) decât în alte vasculite sistemice.

Corticoterapia este esenţială. Este indicată pe o durată de aproximativ 12 luni, cu excepţia cazurilor asociate cu VHB, în care este limitată la doar câteva zile. Tratamentul

Manual de nefrologie

de inducţie implică, de regulă, *metilprednisolon* I.V. 15 mg/kg/zi (perfuzat în 60 min.) × 1-3 zile, mai ales în formele cu afectarea organelor vitale sau cu polinevrită extensivă. Corticoterapia orală (*prednison*) se administrează în doză de 1 mg/kg/zi, în priză unică, matinală. După obţinerea remisiunii clinice şi biologice (normalizarea sindromului inflamator), de obicei după circa o lună, se poate începe reducerea treptată a dozelor, de exemplu astfel:

- 1 mg/kg/zi 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 10 zile 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 7 zile până la 0,5 mg/kg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni
- scade cu 2,5 mg la 7 zile până la 20 mg/zi
- scade cu 1 mg la 7-14 zile până la 10 mg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni
- scade cu 1 mg pe lună până la sevraj complet.

Dacă se foloseşte simultan ciclofosfamidă, reducerea dozei de prednison trebuie să fie mai rapidă.

Ciclofosfamida se asociază corticoterapiei doar în formele cu localizări viscerale şi prognostic sever (scor FFS ≥ 1). Se administrează fie P.O. 2 mg/kg/zi, fie (de preferinţă) I.V., în bolusuri intermitente. Dozele, frecvenţa bolusurilor şi numărul total al acestora se ajustează în funcţie starea pacientului, de funcţia renală, de hemoleucogramă şi de răspunsul anterior la ciclofosfamidă. Astfel, dozele iniţiale pot varia între 0,5 g şi 2,5 g, administrate la intervale de 1-4 săptămâni. Un protocol uzual recomandă 0,6 g/m^2 I.V. lunar, timp de 1 an. În cazul eşecului sau recăderilor precoce (în primele 6 luni), se recomandă înlocuirea bolusurilor I.V. cu regimul oral, zilnic. Durata totală a tratamentului cu prednison + ciclofosfamidă nu trebuie să depăşească 12 luni.

Alte imunosupresoare (azatioprina, metotrexatul etc) nu pot fi recomandate, în absenţa unor studii prospective randomizate.

Plasmafereza poate fi utilă în PAN refractare la tratamentul convenţional.

Tratamentele complementare cuprind, de la caz la caz: profilaxia pneumocistozei (de obicei, cu trimetoprim/sulfametoxazol, 160/800 mg × 3/săptămână), antalgice, IECA în HTA reno-vasculară, nutriţie parenterală (în cazurile cu afectare digestivă severă şi

Manual de nefrologie

malnutriţie rapid progresivă), prevenirea şi combaterea efectelor adverse ale tratamentului imunosupresor, prevenirea şi tratarea sechelelor neuro-musculare.

b) PAN asociată cu VHB

Tratamentul corticoid şi imunosupresor prelungit este contraindicat în aceste cazuri, deoarece favorizează persistenţa şi replicarea virală şi evoluţia hepatitei către ciroză. Terapia de bază constă în *antivirale* (interferon alfa-2b, lamivudină) şi, uneori, *plasmafereză*. O cură scurtă cu corticoizi poate fi indicată iniţial, pentru controlul manifestărilor acute, severe ale PAN, urmată de sevraj brusc.

II. VASCULITELE NECROZANTE PAUCI-IMUNE (ASOCIATE CU *ANCA*)

Auto-Ac anti-constituenţi citoplasmatici ai neutrofilelor („*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*", *ANCA*) au fost descrişi pentru prima dată la începutul anilor 1980. Ulterior, a fost stabilită relaţia dintre aceşti auto-Ac şi vasculitele necrozante pauci-imune ale vaselor mici.

Pe baza distribuţiei intracelulare a acestor Ac, evidenţiate prin IF, se disting două tipuri:

- *c-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă *c*itoplasmatică difuză, care au, de obicei specificitate *anti-proteinază 3 (PR3)*;
- *p-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă *p*erinucleară, care, de regulă, sunt Ac *anti-mieloperoxidază (MPO)*.

Deşi există unele suprapuneri, ANCA anti-PR3 se asociază în special cu *granulomatoza Wegener*, iar ANCA anti-MPO cu *poliangeita microscopică*.

În anumite condiţii, MPO şi PR3 sunt expuse pe suprafaţa neutrofilelor, determinând apariţia ANCA. Interacţiunea Ag-Ac induce activarea neutrofilelor, cu eliberarea de enzime lizozomale şi specii reactive ale oxigenului, ce lezează endoteliul vascular. Rolul direct al ANCA în patogeneza vasculitelor necrozante şi al glomerulonefritelor rapid progresive este susţinut de studii experimentale pentru ANCA

Manual de nefrologie

anti-MPO, dar este mai puţin clar pentru ANCA anti-PR3. Se presupune că în granulomatoza Wegener sunt implicate şi limfocitele T.

A. POLIANGEITA MICROSCOPICĂ (PAM)

1. Definiţie

Vasculită necrozantă sistemică non-granulomatoasă, asociată cu ANCA, ce afectează vasele mici (arteriole, capilare, venule).

Se întâlneşte mai frecvent la *sexul masculin* (B/F = 1,5/1), de obicei în jurul vârstei de *50 ani*.

2. Manifestări clinice

- *Debutul* poate fi insidios, cu artralgii sau hemoptizii, ce pot preceda cu câteva luni apariţia manifestărilor sistemice;
- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Afectarea renală* este cvasi-constantă şi se caracterizează printr-o *glomerulonefrită rapid progresivă* (GNRP), cu proteinurie, hematurie, cilindrurie. Insuficienţa renală este prezentă de la început la majoritatea pacienţilor şi se agravează rapid, în absenţa tratamentului;
- *Afectarea ureterală* constă în *stenoze ureterale* inferioare sau, mai rar, la nivelul joncţiunii pielo-ureterale, uni- sau bilaterale. Se datorează unei vasculite ale pereţilor ureterali sau ale grăsimii peri-ureterale. Se manifestă prin dureri abdominale şi/sau anurie, când sunt bilaterale. Uneori pot fi asimptomatice, ducând la insuficienţă renală obstructivă. Diagnosticul se pune prin urografie I.V., echografie sau RMN;
- *Afectarea pulmonară* se traduce prin *hemoragii alveolare*, manifestate prin hemoptizii, dispnee şi anemie. Se datorează unei vasculite a arterelor bronşice sau unei capilarite pulmonare. Tardiv, se complică cu fibroză pulmonară. Asocierea GNRP + hemoragii alveolare constituie sindromul „pulmo-renal", întâlnit mai frecvent în sindromul Goodpasture, cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial;

Manual de nefrologie

- *Alte manifestări*: artralgii, mialgii, purpură, afectare digestivă (dureri abdominale, diaree, hemoragii digestive), ORL (dureri faringiene, ulceraţii bucale, epistaxis, sinuzită), oculară (episclerită), neurologică (periferică, SNC), cardiacă (pericardită, miocardită).

3. Explorări paraclinice

- *Sindrom inflamator*: VSH şi CRP crescute, anemie normocromă, normocitară; uneori, eozinofilie (14%);
- Complementul seric este normal. Uneori, se pot întâlni factor reumatoid (40-50%) sau Ac anti-nucleari (20-30%);
- *Afectarea renală* se manifestă prin proteinurie, hematurie, insuficienţă renală;
- *ANCA* (75%), de tip p-ANCA, anti-MPO (60%), mai rar c-ANCA, anti-PR3 (15%). Prezenţa *p-ANCA* de tip *anti-MPO* are o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 98% pentru diagnostic. De asemenea, *monitorizarea titrului ANCA este importantă pentru prognostic*: ascensiunea acestuia precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere, în vreme ce absenţa ANCA se asociază cu un risc mic de recădere;
- *Puncţia-biopsie renală* relevă o *GN necrozantă şi trombotică, asociată cu proliferare extracapilară (crescents), fără depozite imune* semnificative în IF (GN pauci-imună).

4. Evoluţie. Prognostic

Recăderile sunt frecvente (30-40%) în PAM, survenind, în medie, la doi ani de la diagnostic. Acestea pot fi diferite de episodul iniţial, cu afectarea unui nou organ. Totuşi, majoritatea recăderilor sunt minore, manifestate doar prin artrită sau/şi erupţii cutanate.

Decesul poate surveni precoce, ca urmare a *afectării unor organe vitale* în cadrul vasculitei (insuficienţă renală, hemoragii alveolare) sau tardiv, ca urmare a unei *complicaţii iatrogene*, în special *infecţii* (septicemii, infecţii virale, pneumonii cu Pneumocystis).

Prognosticul poate fi estimat prin scorul FFS (vezi mai sus, la PAN).

Manual de nefrologie

B. GRANULOMATOZA WEGENER (GW)

1. Definiţie

Vasculită necrozantă asociată cu ANCA, ce interesează vasele de calibru mic (arteriole, venule, capilare), caracterizată prin inflamaţie a peretelui vascular şi granulomatoză peri- şi extravasculară.

Clinic, se manifestă, în principal, prin afectare *ORL, pulmonară şi renală*.

Cauza este necunoscută (s-a sugerat implicarea unor Ag inhalate).

2. Epidemiologie

GW este o boală rară (prevalenţa = 3 cazuri/100.000 loc.). Poate apare la orice vârstă, dar, cel mai adesea, între *40-45 ani*. Raportul pe sexe, *B/F = 1,5/1*.

3. Anatomie patologică

GW afectează vasele de calibru mic sau, mai rar, mediu. *Afectarea vasculară* se asociază cu o *necroză ischemică* "în hartă geografică", ce se traduce prin formarea de abcese amicrobiene şi *granuloame* polimorfe, constituite din polinucleare, limfocite şi celule gigante multinucleate.

4. Manifestări clinice

- *Debutul* este, de obicei, prin afectare ORL sau pulmonară pseudo-infecţioasă, cu agravare progresivă, rezistentă la antibiotice şi alterare progresivă a stării generale;
- *Afectarea ORL*: obstrucţie nazală, rinoree cronică, cu cruste şi hemoragii; ulceraţii nazale, faringiene şi bucale; sinuzită frontală, etmoidală şi sfenoidală (de la o formă banală la una extensivă, cu distrucţie osoasă); perforaţia septului nazal; leziuni traheale, stenoză sub-glotică; hiperplazie gingivală; otalgii, otoree, otită mucoasă/seroasă;
- *Afectarea pulmonară*: tuse, dispnee, hemoptizii; noduli şi infiltrate pulmonare adesea excavate, multiple, bilaterale; epanşamente pleurale; hemoragii alveolare; stenoze bronşice;

Manual de nefrologie

- *Afectarea renală*: hematurie, proteinurie, insuficienţă renală rapid progresivă;
- *Afectarea oculară*: episclerită, keratită, conjunctivită, uveită, nevrită optică, vasculită retiniană, pseudotumoră orbitară prin granulom periocular, exoftalmie unilaterală;
- *Afectarea cutanată*: purpură vasculară, ulceraţii, noduli subcutanaţi, livedo, papule, vezicule, necroze cutanate secundare trombozelor vasculare. Biopsia din piele: vasculită leucocitoclazică. Biopsia din noduli: granulom;
- *Afectarea neurologică*: Periferică: multinevrită, polinevrită, invadarea nervilor cranieni de către un granulom. Centrală: hemoragii cerebro-meningee, AVC ischemice, tromboflebite;
- *Afectarea articulară*: artralgii/poliartrită neerozivă şi nedeformantă, afectând articulaţiile mici şi mari;
- *Afectarea cardiacă*: pericardită acută sau cronică, necroză miocardică, tulburări de ritm sau de conducere;
- *Altele*: stenoze ureterale, orhită, prostatită, epididimită, ulceraţii rectale, colice sau intestinale, hemoragii şi perforaţii digestive, miozită.

5. Explorări paraclinice

- *Sdr. inflamator*, leucocitoză, anemie inflamatorie;
- *Sdr. nefritic*: proteinurie, hematurie;
- *ANCA*, de obicei de tip c-ANCA, cu specificitate anti-PR3, sunt prezenţi în > 80% din formele sistemice şi în 50% din formele localizate (ORL). Reprezintă un element-cheie pentru diagnostic şi supravegherea evoluţiei. Ca şi în PAM, creşterea titrului seric al ANCA precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere. Dimpotrivă, negativarea ANCA se asociază cu un risc mic de recădere (fără a-l exclude complet);
- *Ex. histologic* este singurul care permite diagnosticul de certitudine, fără a fi indispensabil. Biopsiile se practică în zonele afectate cele mai accesibile: de la caz la caz, pulmonară (nodul, parenchim), nazo-sinusală, renală sau neuro-musculară. Biopsia renală evidenţiază o *GN crescentică (extracapilară)* şi este importantă nu numai pentru

Manual de nefrologie

diagnostic, dar şi pentru precizarea extinderii leziunilor şi a caracterului acestora (acute, inflamatorii sau cronice, fibroase).

6. Criterii de diagnostic (*American College of Rheumatology*, 1990):

1. Inflamaţie orală sau nazală: ulceraţii bucale sau secreţie nazală sanguinolentă sau purulentă;

2. Anomalii radiologice pulmonare: noduli, infiltrate, caverne;

3. Anomalii urinare: hematurie microscopică, cilindri hematici;

4. Inflamaţie granulomatoasă la biopsie: granuloame vasculare, perivasculare sau extravasculare.

Prezenţa a *două din aceste patru criterii* permite diagnosticul de GW (cu o sensibilitate de 88% şi o specificitate de 92%).

7. Evoluţie. Prognostic

Netratată, GW duce la exitus în câteva luni. Sub tratament imunosupresor, supravieţuirea la 1 an este > 80%.

Recăderile sunt mai frecvente decât în PAM (50%), uneori tardive. La pacienţii trataţi cu imunosupresoare pot surveni *complicaţii iatrogene*, în special infecţii şi depresie medulară.

Grupul European pentru Studiul Vasculitelor (EUVAS) recomandă folosirea unui sistem de scor prognostic, denumit *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)*. Acesta presupune evaluarea semnelor de activitate ale bolii Wegener la nivelul a nouă aparate şi sisteme:

- *Semne generale*: mialgii, artralgii/artrită, febră ≥ 38°, scădere ponderală ≥ 2 kg;
- *Semne cutanate*: infarcte, purpură, ulcer, gangrenă, alte semne de vasculită cutanată;
- *Semne mucoase şi oculare*: ulcere/granuloame orale, ulcere genitale, inflamaţia anexelor, proptosis, episclerită, conjunctivită/blefarită/keratită, tulburări vizuale, pierderea bruscă avederii, uveită, vasculită/tromboze/exsudate retiniene, hemoragii retiniene;
- *Semne ORL*: secreţie nazală sangvinolentă/cruste/ulcere/granuloame nazale, afectarea sinusurilor paranazale, stenoză subglotică, surditate de conducţie, surditate sensorineurală;
- *Semne pulmonare*: wheezing, noduli/caverne, revărsate pleurale, infiltrate, afectare endobronşică, hemoptizii masive/hemoragii alveolare, insuficienţă respiratorie;

Manual de nefrologie

- *Semne cardiovasculare*: absenţa unor pulsuri periferice, valvulopatie, pericardită, angină pectorală, cardiomiopatie, insuficienţă cardiacă;
- *Semne abdominale*: peritonită, diaree sangvinolentă, dureri abdominale ischemice;
- *Semne renale*: HTA, proteinurie ≥ 1+, hematurie ≥ 10 H/HPF, creatininemie > 125 – 250 – 500 µmol/l, creşterea creatininemiei cu > 30%, scăderea Ccr cu > 25%;
- *Semne neurologice*: cefalee, meningită, sindrom confuzional organic, convulsii, AVC, leziuni cordonale, pareze craniene, neuropatie senzorială periferică, mononeuritis multiplex.

C. SINDROMUL CHURG-STRAUSS (SCS)

1. Definiţie:

Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.

2. Epidemiologie:

SCS este o boală *rară* (incidenţa anuală este < 1 caz/100.000 loc.). Survine cu maximum de frecvenţă între *30 – 50 ani*, având distribuţie egală pe sexe.

3. Etiopatogenie.

Cauza bolii este necunoscută. Au fost incriminate, ca şi în GW, anumite Ag exogene inhalate. La pacienţii cu SCS se pot evidenţia antecedente alergice personale (64%) sau familiale (25%). Se asociază adesea cu ANCA, de obicei de tip *p-ANCA* (anti-MPO).

4. Anatomie patologică.

În SCS se pot întâlni trei tipuri de leziuni elementare, care sunt însă rareori prezente simultan:

- *vasculită necrozantă* a arterelor şi venelor de calibru mic, cu leziuni segmentare şi infiltrat bogat în eozinofile;
- un *infiltrat tisular cu eozinofile*;

Manual de nefrologie

- *granuloame extravasculare*, constituite dintr-un centru necrotic şi o coroană de celule epitelioide.

5. Manifestări clinice:

Boala evoluează, de obicei, în *trei faze*:

1. Iniţial, pacientul prezintă un *astm bronşic şi alte manifestări alergice*.
2. În a doua etapă, apar *eozinofilia şi infiltratele pulmonare*.
3. În sfârşit (uneori după mai mulţi ani de la apariţia astmului), se instalează *manifestările sistemice* ale SCS.

- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Manifestări pulmonare*: *Astmul* debutează în jurul vârstei de 40 ani, este adesea sever, necesitând corticoterapie inhalatorie sau sistemică şi precede cu circa 10 ani apariţia vasculitei. *Hemoragiile alveolare* se datorează capilaritei pulmonare şi se manifestă prin hemoptizii, infiltrate pulmonare şi anemie; uneori diagnosticul necesită CT sau lavaj bronho-alveolar. *Revărsate pleurale* se întâlnesc în 20-30% din cazuri, uni- sau bilaterale, cu caractere de exsudat şi citologie foarte bogată în eozinofile (> 80%), iar biopsia pleurală poate evidenţia vasculită. *Opacităţile pulmonare* apar în 30-70% din cazuri, sunt uni- sau bilaterale, labile şi migratorii; se datorează unor infiltrate cu eozinofile sau, mult mai rar, unor hemoragii alveolare;
- *Manifestări neurologice*. *Neuropatia periferică* afectează 50-75% dintre pacienţi. Se manifestă prin dureri cu caracter de arsură sau parestezii, care preced tulburările senzitive şi/sau motorii. Multinevrita afectează în special membrele inferioare, şi mai ales nervul sciatic popliteu extern. Mai rar sunt implicaţi nervii membrelor superioare şi nervii cranieni. *Afectarea SNC* se întâlneşte mult mai rar (8%), în cadrul unei vasculite cerebrale: accidente vasculare, hemoragii cerebrale sau meningeale, tulburări cognitive, epilepsie. Examenul diagnostic de elecţie este RMN, ce evidenţiază zone de hipersemnal corticale şi subcorticale;
- *Manifestări cutanate* sunt prezente în 40-70% şi se datorează vasculitei sau granuloamelor cutanate: purpură, noduli (localizaţi la degete, cap, coate), sindrom Raynaud, urticarie, livedo reticularis, gangrene digitale;

Manual de nefrologie

- *Manifestări gastro-intestinale* apar la 30% dintre pacienţi, sub formă de: dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree, steatoree, melenă, perforaţii digestive, ulcere duodenale şi jejunale multiple. Substratul anatomic este reprezentat de vasculită sau/şi de granuloamele mucoasei digestive; acestea din urmă pot determina un aspect pseudo-polipoid;

- *Manifestări cardiace*. Afectarea cardiacă se întâlneşte cu frecvenţă variabilă şi este una dintre manifestările cele mai severe ale SCS. Constă în: pericardită (rareori cu tamponadă), miocardită (cu granuloame sau infiltrate interstiţiale cu eozinofile), arterită coronară. Endocardul, în schimb, nu este afectat. Leziunile cardiace se complică cu insuficienţă cardiacă, cu evoluţie rapidă şi adeseori severă. Angina pectorală şi infarctul miocardic sunt rare. Angiografia coronariană poate fi normală (leziunile interesând doar vasele mici) sau poate evidenţia stenoze, microanevrisme sau tromboze;

- *Manifestări osteo-articulare şi musculare*: artralgii, artrită (rar) la nivelul articulaţiilor mari, non-destructivă şi non-erozivă, mialgii;

- *Manifestări renale*. Afectarea renală este rară în SCS (17%), sub forma unei GN extracapilare, rapid progresive. Se asociază cu ANCA anti-MPO. Este un factor de prognostic negativ. Au mai fost descrise stenoze ureterale, ce pot induce insuficienţă renală acută obstructivă;

- *Manifestări ORL*: sinuzită maxilară, rinită alergică, polipoză sinusală. Prognosticul acestor manifestări este mai bun decât în GW;

- *Manifestări oculare*: uveită, vasculită retiniană, noduli conjunctivali, pseudo-tumori retro-orbitare, nevrită optică ischemică.

Există şi *forme localizate* de SCS, ce interesează (cel mai frecvent) doar tubul digestiv sau cordul.

6. Explorări paraclinice:

- *Eozinofilie sangvină* – de obicei, peste 1.500/mm^3 (în medie 7.000/mm^3, dar poate atinge şi 50.000/mm^3);
- *Sindrom inflamator* (80%);
- *ANCA* – în circa 60% din cazuri, cel mai frecvent de tip p-ANCA (anti-MPO);
- *Radiografia toracică* poate evidenţia *infiltrate* bilaterale, migratorii;

Manual de nefrologie

- *Lavajul bronho-alveolar* evidenţiază un *lichid bogat în eozinofile*.

7. Criterii de diagnostic (*ACC*, 1990):

1. **Astm**
2. **Eozinofilie sangvină > 10%**
3. **Mono- sau polineuropatie**
4. **Infiltrate pulmonare labile**
5. **Sinuzită (dureri sau opacităţi radiologice sinusale)**
6. **Histologic: eozinofile extravasculare.**

Prezenţa a *minimum 4 din aceste 6 criterii* permite diagnosticul de SCS cu o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 99,7%.

D. TRATAMENTUL VASCULITELOR ASOCIATE CU ANCA

Factori de prognostic negativ în vasculitele asociate cu ANCA:

- Creatininemia ≥ 4 mg/dl;
- Vârsta avansată;
- Scleroza interstiţială şi/sau glomerulară;
- Leziunile active severe: proliferarea extracapilară, infiltratul interstiţial şi extensia necrozei;
- Repozitivarea sau absenţa negativării titrului ANCA după terapia imunosupresivă;
- Starea de purtător nazal de *S. aureus* (se asociază cu risc de recidive la nivelul tractului respirator în GW şi de infecţii intercurente);
- Deficitul congenital de α-1-antitripsină (un inhibitor natural al proteinazei 3).

În lipsa tratamentului, prognosticul pacienţilor cu vasculite asociate cu ANCA este sumbru: până la 90% dintre pacienţi riscă să decedeze în mai puţin de 2 ani.

Introducerea în anii 1980 a corticoterapiei sistemice a permis ameliorarea ratei de supravieţuire a pacienţilor până la 50% la 5 ani. În prezent, asocierea corticosteroizilor cu

Manual de nefrologie

ciclofosfamida P.O. (propusă şi dezvoltată de *National Institute of Health* din SUA) a devenit terapia standard pentru tratamentul GW şi al PAM, permiţând, conform ultimelor studii, controlul progresiei bolii în circa 90% din cazuri şi o rată de supravieţuire la 5 ani a pacienţilor de 70-90%.

Pe de altă parte, acest tratament agresiv, în general administrat timp de mai multe luni sau ani de zile, expune pacienţii la numeroase efecte adverse, unele severe: infecţii, cistită hemoragică, carcinom vezical, limfoame, sterilitate, supresie medulară şi mielodisplazie. (vezi capitolul referitor la "Terapia imunosupresoare")

Strategia terapeutică în vasculitele cu ANCA se poate împărţi în trei faze:

1. Terapia de inducţie a remisiunii
2. Terapia de menţinere a remisiunii
3. Terapia eventualelor recidive

Alegerea agenţilor şi a schemelor terapeutice trebuie să ţină seama, în primul rând, de stadiul, severitatea şi extensia bolii. Pe baza unor studii randomizate recente (vezi tabelul 1), *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) recomandă următoarea strategie terapeutică:

Loc pt. Tabelul I

1. Terapia de inducţie a remisiunii

*1.1. În vasculitele cu afectare renală şi/sau a altor organe şi sisteme, cu manifestări clinice majore (**vasculite generalizate**) se recomandă **prednison + ciclofosfamidă**, astfel:*

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi, cu scădere progresivă, până la 0,25 mg/kg/zi după 12 săptămâni, conform schemei:

Loc pt. Tabelul II

- *Ciclofosfamida* P.O. 2 mg/kg/zi (se reduce cu 25% pentru pacienţii > 60 ani şi cu 50% pentru cei > 75 ani).

Manual de nefrologie

Această schemă terapeutică se menţine până la obţinerea remisiunii (de obicei între 3 – 6 luni). Tratamentul combinat prednison + ciclofosfamidă este eficace pentru inducerea remisiunii, dar există îndoieli cu privire la capacitatea sa de a menţine această remisiune pe termen lung.

Pentru reducerea *toxicităţii gonadale* a ciclofosfamidei, se recomandă, la femei, utilizarea terapiei de prevenire a insuficienţei ovariene, cu agonişti de Gn-RH, (*gonadotropin-releasing hormone*); la bărbaţi, dacă este posibil, se recurge la crioconservarea lichidului seminal. De asemenea, se recomandă *supravegherea hemoleucogramei* săptămânal în prima lună de tratament, apoi la 2 săptămâni în lunile a 2-a şi a 3-a, apoi lunar. În caz de toxicitate medulară (GA < 4000/mm^3), se opreşte sau se reduce doza de ciclofosfamidă P.O. Precauţii speciale sunt necesare la pacienţii vârstnici şi la cei cu insuficienţă renală. În caz de leucopenie sau/şi limfopenie marcate (GA < 2500/mm^3, respectiv limfocite < 500/mm^3), este indicată profilaxie antifungică (fluconazol) şi anti-*Pneumocystis carinii* (trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină), precum şi antibioterapie cu spectru larg. Unii autori recomandă terapie antifungică şi anti-*Pneumocystis* în primele 3 luni de terapie imunosupresivă, independent de nivelul GA şi al limfocitelor.

Alternativ, pentru reducerea efectelor toxice, ciclofosfamida se poate administra *I.V.*, în bolusuri repetate la 2-3 săptămâni. Doza per bolus este, în general, 15 mg/kg, dar această doză se reduce la pacienţii în vârstă de > 60 ani şi cu creatininemia > 300 μmol/l:

Loc pt. Tabelul III

În orice caz, doza maximă/bolus nu trebuie să depăşească 1,2 g. Ciclofosfamida se diluează în 500 ml sol. glucoză 5% şi se perfuzează în timp de o oră. Pentru prevenirea toxicităţii vezicale, se recomandă asocierea de MESNA (uromitexan) (1/5 din doza de ciclofosfamidă în momentul 0, repetată după 4 ore şi din nou după 8 ore) şi hidratare I.V abundentă, înainte şi după perfuzia ciclofosfamidei. De asemenea, se vor administra antiemetice (ondansetron). Dacă GA sunt < 4000/mm^3, bolusul de ciclofosfamidă respectiv nu se mai administrează, iar bolusul următor se face în doză mai mică cu 25% (sau cu 50%, dacă GA < 3000/mm^3).

Manual de nefrologie

În ceea ce priveşte corticoterapia, se recomandă asocierea acesteia cu terapie profilactică anti-ulceroasă şi de prevenire a osteoporozei.

- *Plasmafereza* (4 l/zi, 7-10 zile) ameliorează prognosticul *hemoragiilor pulmonare.* Pentru a se evita agravarea hemoragiei, se recomandă folosirea ca substituent nu numai a albuminei, dar şi a plasmei proaspete congelate,.

*1.2. În vasculitele cu interesarea mai multor organe şi sisteme, dar fără afectare renală importantă (creatinina < 150 µmol/l) şi fără o insuficienţă iminentă a organelor vitale (**vasculite sistemice iniţiale**) se recomandă **prednison + metotrexat**, astfel:*

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi
- *Metotrexat* în doză iniţială 0,3 mg/kg (fără a depăşi 15 mg), odată pe săptămână; doza se creşte după 1-2 săptămâni, dacă este bine tolerată, cu 2,5 mg/săptămână până la o doză de întreţinere de 20-25 mg/săptămână.

Alimentele (în special laptele şi derivatele lactate) reduc absorbţia intestinală a metotrexatului; ca urmare, acesta trebuie administrat la distanţă de mese.

Efectele adverse ale metotrexatului (responsabile de întreruperea tratamentului în 5-30% din cazuri) sunt mai frecvente la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinina > 2 mg/dl), obezitate, diabet zaharat, hepatopatii preexistente, hipoalbuminemie, alcoolism cronic şi deficit de folaţi; riscul acestor efecte adverse se reduce dacă se asociază acid folic în doze mici (1 mg/zi sau 5-10 mg/săptămână).

În timpul tratamentului cu metotrexat, trebuie controlate periodic (de două ori în prima lună, apoi lunar): hemograma, funcţia hepatică, electroforeza proteinelor serice şi creatininemia.

Este recomandabil să se întrerupă sau să se reducă cu 50% doza de metotrexat în caz de: leucopenie (< 3500/mm^3 şi/sau neutrofile < 2000/mm^3), trombocitopenie (< 150.000/mm^3), transaminaze crescute (de peste 3 ori faţă de normal sau de peste 2 ori la două determinări succesive), hipoalbuminemie, ulceraţii mucoase, afectare pulmonară (clinică şi radiologică) sau hemoragii gastro-intestinale.

Manual de nefrologie

Este recomandabil, de asemenea, să se efectueze o ecografie hepatică la fiecare 6-12 luni şi chiar o biopsie hepatică, în prezenţa unei hipoalbuminemii sau a unei creşteri persistente a transaminazelor. În tratamente de lungă durată, 10-20% dintre pacienţi dezvoltă o fibroză hepatică, chiar în absenţa alterărilor enzimatice.

*1.3. În formele **loco-regionale** (limitate la tractul respirator) de granulomatoză Wegener poate fi suficientă o terapie cu **prednison şi/sau cu trimetoprim-sulfametoxazol**.*

S-a demonstrat că trimetoprim/sulfametoxazolul (cotrimoxazolul) exercită efecte antiinflamatorii, ce interferă cu producţia de radicali liberi de oxigen de către neutrofilele activate şi efecte imunosupresoare, fiind un inhibitor al dihidrofolat-reductazei şi inhibând astfel metabolismul acidului folic şi sinteza bazelor purinice. În plus, cotrimoxazolul poate eradica infecţia nazală cronică cu stafilococ auriu, potenţial responsabilă de recidive ale GW (ipotetic, din cauza unei reactivităţi încrucişate între o protează stafilococică şi proteinaza 3).

*1.4. În cazurile mai severe, cu insuficienţă renală rapid progresivă şi oligo-anurie (creatininemia > 500 µmol/l) şi/sau care necesită dializă (**vasculite renale severe**) sau la pacienţii cu alte manifestări clinice cu risc vital, se recomandă utilizarea de **bolusuri I.V. de metilprednisolon (0,5 – 1 g/zi × 3 zile consecutive) şi/sau de plasmaferează**.*

Metilprednisolonul are un puternic efect antiinflamator, crescând producţia de agenţi anti-oxidanţi. Adăugarea bolusurilor cu metilprednisolon creşte eficacitatea terapiei tradiţionale cu prednison şi agenţi imunosupresori.

La pacienţii dependenţi de dializă, plasmafereza poate avea efecte terapeutice favorabile, graţie epurării din circulaţie a IgG ANCA şi/sau a altor citokine proinflamatorii. Majoritatea studiilor clinice randomizate şi controlate nu au confirmat superioritatea plasmaferezei faţă de terapia imunosupresivă tradiţională. Totuşi, un studiu recent prospectiv randomizat multicentric european a demonstrat că plasmafereza (7 şedinţe, cu un volum maxim de 4 l/schimb), asociată terapiei convenţionale, conferă o

Manual de nefrologie

supravieţuire renală mai îndelungată faţă de bolusurile de metilprednisolon, de asemenea în asociere cu tratamentul standard (prednison + ciclofosfamidă), deşi nu ameliorează supravieţuirea pacienţilor.

1.5. Tratamente alternative de inducţie a remisiunii

La aproximativ 10-15% dintre pacienţi nu se obţine remisiunea clinică cu terapia standard mai sus-menţionată. De asemenea, unii pacienţi care ajung la remisiune clinică, prezintă recidive frecvente, ce necesită administrarea îndelungată de steroizi şi ciclofosfamidă. Aceşti pacienţi refractari la tratament sau cu recidive frecvente prezintă un risc înalt de a dezvolta efecte adverse la doze cumulative ridicate de corticoizi şi ciclofosfamidă.

Infliximab, un anticorp monoclonal himeric uman/murin anti-TNF alfa, în doză de 5 mg/kg I.V. odată la 2-4 săptămâni, în asociere cu terapia convenţională cu prednison şi ciclofosfamidă P.O., s-a dovedit eficace pentru inducerea remisiunii la pacienţii cu boală refractară sau cu recăderi frecvente. Pe de altă parte, terapia cu infliximab a fost asociată cu un risc crescut de episoade infecţioase severe la 20% dintre pacienţi.

Rezultate neconcludente până în prezent în tratamentul vasculitelor ANCA au fost raportate cu: ciclosporină, deoxispergualină, etopozid, micofenolat mofetil, Ig I.V. în doze mari şi cu anticorpi monoclonali anti-limfocitari. Cel mai promiţător, până în prezent, pare *rituximab*-ul, un anticorp monoclonal anti-CD20.

2. Terapia de menţinere a remisiunii

Alegerea terapiei de întreţinere trebuie să pună în balanţă de riscul de recidivă al bolii (care este de 25-50% în primii 3-5 ani) şi toxicitatea terapiei. Regimurile terapeutice bazate pe *corticoizi şi ciclofosfamidă*, administrate *cel puţin un an* de la obţinerea remisiunii, s-au dovedit *eficace* pentru prevenirea recurenţei, dar sunt marcate de multiple *efecte adverse* notabile, în special *infecţii* şi *neoplazii* (în primul rând cancer vezical).

Terapia de menţinere a remisiunii constă în continuarea terapiei de inducţie, eventual reducând progresiv doza de ciclofosfamidă sau înlocuind-o cu azatioprină, în doză similară (2-3 mg/kg/zi). Eficacitatea azatioprinei pare să fie similară cu a

Manual de nefrologie

ciclofosfamidei, dar este grevată de mai puţine efecte secundare. Ca urmare, ***azatioprina*** *este preferată ciclofosfamidei* ca terapie de întreţinere pentru majoritatea pacienţilor, fiind indicată timp de cel puţin un an.

Doza de azatioprină trebuie redusă cu 25% la pacienţii în vârstă de peste 60 ani şi cu 50% la cei de peste 75 ani. De asemenea, la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, este recomandabil să nu se depăşească doza de 1-1,5 mg/kg/zi, pentru a se evita efectele toxice medulare.

În timpul terapiei cu azatioprină, trebuie monitorizate hemograma şi enzimele hepatice.

Se recomandă întreruperea administrării azatioprinei în caz de: leucopenie (GA < 3500/mm^3 şi/sau neutrofile < 2000/mm^3), trombocitopenie (< 150.000/mm^3) şi enzime hepatice crescute de 3 ori peste normal (sau de 2 ori peste normal la două controale succesive). Un alt efect advers ce impune sistarea medicamentului este alergia la azatioprină, care se manifestă cu febră, artralgii, mialgii şi vasculită cutanată leucocitoclazică, putând mima o infecţie sau o reactivare a bolii de bază.

Terapii alternative de menţinere a remisiunii

O alternativă la azatioprină pentru vasculitele cu ANCA fără afectare renală importantă (creatininemia < 2 mg/dl) este *metotrexatul*.

Cotrimoxazolul (800/160 mg × 2/zi), în asociere cu terapia convenţională, poate, de asemenea, să prevină recidivele în astfel de cazuri de vasculită sistemică şi este, în general, bine tolerat.

Mupirocina, în aplicaţii nazale, poate preveni recidivele prin eradicarea portajului nazal de stafilococ auriu.

Conform unor date preliminare, *micofenolatul mofetil* pare, de asemenea, promiţător ca terapie de întreţinere, fiind şi mai puţin toxic decât azatioprina.

III. PURPURA REUMATOIDĂ (SCHÖNLEIN-HENOCH)

Manual de nefrologie

Reprezintă forma sistemică a nefropatiei cu IgA. Este vasculita cea mai frecventă la *copil şi adolescent*. Survine adesea după o infecţie faringiană. Se poate întâlni şi la adult (de 100 ori mai rară decât la copil), cu evoluţie uneori gravă.

Este o *vasculită leucocitoclazică* a vaselor mici, carcaterizată prin *depozite de complexe imune cu IgA*. Etiopatogeneza este neclară; au fost implicate infecţii streptococice, glicozilarea anormală a IgA1, factori genetici.

Se manifestă prin *purpură* (localizată în special la nivelul membrelor inferioare şi feselor), *artralgii* sau *artrită* şi *dureri abdominale*, uneori asociate cu *rectoragii*. Afectarea renală este prezentă în 50% din cazuri, de obicei manifestată prin proteinurie şi hematurie, uneori sindrom nefritic sau nefrotic. Nivelul seric al IgA poate fi crescut în 30-50% din cazuri. Complementul seric (C3, C4, CH50) este normal.

Diagnosticul este, de cele mai multe ori, clinic. Biopsia cutanată este foarte rar necesară. Biopsia renală poate arăta *proliferare mezangială*, dar uneori se pot asocia necroze capilare şi *proliferări extracapilare*. În IF se observă depozite de IgA mezangiale şi în pereţii capilarelor. *Criterii de diagnostic* (*American College of Rheumatology*, 1990):

1. *Purpură* vasculară
2. Vârsta de debut < *20 ani*
3. Afectare *abdominală*: dureri difuze agravate de mese, ischemie intestinală cu diaree hemoragică
4. *Biopsie*: infiltrat cu polinucleare în peretele arteriolelor şi venulelor

Cel puţin 2 din aceste 4 criterii sunt necesare pentru diagnostic.

Evoluţia este de obicei *benignă*, cu vindecare spontană în câteva săptămâni, dar uneori pot apare complicaţii digestive (hemoragii, ocluzie, rareori perforaţie sau invaginaţie) şi renale (sdr. nefrotic, insuficienţă renală). Insuficienţa renală este rară la copil, dar poate surveni la 10% din cazuri la adult. Recăderi apar la până la 1/3 din cazuri.

Tratament. Manifestările articulare răspund bine la *AINS*. Purpura cutanată se poate trata cu aspirină, dar s-au mai utilizat şi colchicină, dapsonă sau chiar corticoterapie sistemică. Durerile abdominale severe necesită, de asemenea, *corticoterapie* (prednison 1 mg/kg/zi, cu reducere progresivă ulterioară, după obţinerea remisiunii). Afectarea renală

Manual de nefrologie

uşoară nu necesită nici biopsie renală, nici tratament specific, ci doar supraveghere atentă.

În cazurile cu sindrom nefrotic sau/şi cu insuficienţă renală rapid progresivă, trebuie efectuată *biopsie renală*, dar nu există un consens în privinţa tratamentului, din cauza lipsei studiilor controlate. Pot fi utile: *amigdalectomia, uleiul de peşte*, *corticoterapia*, asociată sau nu cu *azatioprină*, şi *ciclosporina*. În formele cu crescents > 50% se indică *metilprednisolon I.V.*, 3 zile, apoi *prednison* 1,5 mg/kg/zi + *ciclofosfamidă* 2 mg/kg/zi, cel puţin 3 luni.

IV. CRIOGLOBULINEMIILE

Noţiunea de *crioglobulinemie* se referă la prezenţa în ser a unor *imunoglobuline* (Ig) izolate sau mixte, care au proprietatea de a *precipita la temperaturi < 37°C*, fiind solubile peste această temperatură.

1. Clasificare

- ***Tipul I*** (10-15%): *Un singur component monoclonal*, cel mai frecvent de tip *IgM*. Acest tip de crioglobulinemie este de obicei asimptomatic, dar se poate manifesta prin acrocianoză, sindrom Raynaud sau gangrene distale.
- ***Tipul II*** (50-60%): *Mixt*, reprezentat de un *component monoclonal de tip IgM şi un component policlonal IgG*. Componentul IgM este un auto-Ac ce se comportă ca un factor reumatoid (FR), reacţionând atât cu IgG intacte, cât şi cu fragmente Fab şi Fc ale acestora. Complexele imune IgM-IgG au o solubilitate redusă, de unde proprietatea de crioprecipitare.
- ***Tipul III*** (30-40%): *Mixt*, cu complexe imune formate din *două Ig policlonale*, ce precipită la rece.

Crioglobulinemiile mixte (CM) determină o *vasculită sistemică a vaselor mici* (mai rar, medii), ca urmare a depozitelor de complexe imune în pereţii vasculari şi activarea consecutivă a cascadei complementului.

Manual de nefrologie

2. Etiologie

- *Crioglobulinemii esenţiale* (tip III);
- *Sindroame limfoproliferative* (tip I sau II): mielom multiplu, boala Waldenström, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică;
- *Boli infecţioase* (tip II sau III): virale (*VHC*, HIV, EBV, CMV, parvovirus B19, VHB), bacteriene (endocardita lentă, GNAPS, lepră, sifilis, Chlamydia, boala Lyme), fungice, parazitare (toxoplasmoza, boala kala-azar, malaria);
- *Boli autoimune* (tip III, uneori II): LES, sdr. Sjögren, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică autoimună, tiroidită, sarcoidoză, pemfigus, boala Behçet, fibroză pulmonară idiopatică;
- *Neoplazii solide* (tip III).

Rolul VHC în patogeneza CM

Hepatita cronică cu VHC este una dintre cauzele cele mai frecvente de CM. Aproximativ 30-50% dintre pacienţii cu VHC prezintă CM, de obicei de tip II, dar numai 10-15% din acestea sunt manifeste clinic.

Infecţia cu VHC perturbă sistemul imun, determinând o predispoziţie crescută pentru dezvoltarea unor maladii autoimune şi limfoproliferative. În afară de CM de tip II, care este manifestarea extra-hepatică cea mai frecventă a infecţiei cu VHC, se pot asocia: *GN membrano-proliferativă, sindrom Sjögren, porfirie cutanată, tiroidită, artrită reumatoidă, neuropatie periferică, insulino-rezistenţă şi diabet zaharat tip 2, limfom non-Hodgkin cu celule B.*

VHC stimulează producţia de IgM, care dobândesc activitate de FR ca urmare a unor mutaţii somatice. În plus, VHC are o afinitate particulară pentru limfocite, mediată prin interacţiunea dintre proteina virală de înveliş E2 şi receptorul CD81, prezent atât pe hepatocite, cât şi pe limfocite. Interacţiunea dintre VHC şi limfocite afectează funcţia celulelor B şi poate induce expansiunea policlonală a acestora, cu producţie de IgM-FR policlonal (crioglobulinemie tip III), apoi monoclonal (crioglobulinemie tip II). Complexele imune IgM-IgG se leagă de celulele endoteliale prin intermediul receptorului pentru C1q.

VHC poate iniţia un proces de limfomageneză, dar o serie de factori suplimentari (genetici, imunologici, de mediu) sunt probabili necesari pentru definitivarea acestui proces. VHC poate inhiba apoptoza limfocitelor B. Limfoamele asociate cu VHC pot regresa după tratament antiviral, ceea ce susţine rolul etiopatogenic al VHC.

Manual de nefrologie

3. Detectarea, izolarea şi imunotiparea crioglobulinelor

Se face după incubarea serului pacientului la 4°C timp de 7 zile, după care crioprecipitatul este centrifugat, pentru măsurarea criocritului. Apoi crioglobulinele sunt purificate şi caracterizate prin imunofixare.

4. Manifestări clinice

Manifestările clinice principale ale CM sunt *purpura, artralgiile* şi *slăbiciunea musculară* (triada clasică), la care se adaugă frecvent *afectare hepatică, renală, neuropatie periferică* şi *vasculită sistemică*. În general, nu există o relaţie directă între severitatea menifestărilor clinice şi nivelul seric al crioglobulinelor sau al complementului.

- *Manifestări cutanate*: purpură (întâlnită în 90% din cazuri), predomină pe membrele inferioare, se poate complica cu ulceraţii şi hiperpigmentare cutanată; sindrom Raynaud (30%), cu sau fără gangrene digitale;
- *Manifestări reumatice*: artralgii (rareori artrită), mialgii;
- *Neuropatie periferică* (60%): senzorială şi/sau motorie, confirmată prin studii electrofiziologice; este secundară vasculitei *vasa nervorum* sau lezării autoimune directe a nervilor; afectează în special membrele inferioare şi se manifestă prin parestezii dureroase şi slăbiciune musculară; evoluţia este progresivă şi rezistentă la tratamentul cu interferon sau corticoizi. Afectarea SNC este rară;
- *Afectarea hepatică* (50%): hepatită cronică virală, cu creşterea transaminazelor şi aspecte echografice sau histologice de hepatită cronică, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular; crioglobulinemia se asociază cu un risc crescut de evoluţie cirogenă a hepatitei cronice (25%);
- *Afectarea renală* (20-30%): de obicei, GN membranoproliferativă;
- *Sindromul sec* (30%): mai frecvent în CM tip II;
- *Sindrom de hipervâscozitate*: se întâlneşte rar;
- *Un limfom non-Hodgkin cu celule B* poate surveni la 5-10% dintre pacienţi. Se caracterizează prin afectare extraganglionară frecventă, în special hepatică şi salivară.

Manual de nefrologie

5. Criterii de diagnostic:

- ***Criterii majore***
  - *Serologic*: crioglobulinemie mixtă ± C4 scăzut
  - *Anatomo-patologic*: vasculită leucocitoclazică
  - *Clinic*: purpură
- ***Criterii minore:***
  - *Serologic*: factor reumatoid, VHC+, VHB+
  - *Anatomo-patologic*: infiltrat cu limfocite B monoclonale în ficat sau/şi în măduva osoasă
  - *Clinic*: hepatită cronică, GN membrano-proliferativă, neuropatie periferică, ulcere cutanate

Diagnosticul de CM necesită *3 criterii majore* sau *criteriul major serologic + 2 criterii minore clinice + 2 criterii minore serologice sau/şi anatomo-patologice.*

6. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

În 50% din cazuri, CM are o *evoluţie lent progresivă*, cu insuficienţă hepatică sau/şi renală cronică. *Vârsta înaintată, sexul masculin* şi *afectarea renală* sunt cei mai importanţi factori de prognostic negativ pentru supravieţuire. Pacienţii cu CM tip II pot dezvolta un *limfom malign*, de obicei după mai mulţi ani de la diagnostic. Alte complicaţii posibile sunt *cancerul hepatic* şi cel *tiroidian*.

7. Tratament

Principalele opţiuni terapeutice în CM sunt redate în tabelul de mai jos:

Loc pt. Tabelul IV

La pacienţii cu VHC şi CM tip II secundară, obiectivul principal al tratamentului este *eradicarea infecţiei cu VHC*. Tratamentul standard constă în PEG-*interferon (IFN)-α ± ribavirină*. IFN poate determina ameliorări semnificative la 40-70% dintre pacienţii cu CM, paralel cu reducerea ARN-VHC. De asemenea, poate determina regresia unor limfoame asociate VHC. Pe de altă parte, IFN are o eficacitate tranzitorie, poate induce

Manual de nefrologie

efecte adverse (depresie, tiroidită, neuropatie) şi poate agrava neuropatia, nefropatia sau ulcerele cutanate. Ribavirina singură se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN.

În cazurile cu CM asimptomatică nu se indică nici un tratament imunosupresor iniţial. Dimpotrivă, în CM manifestă clinic, se impune un tratament adaptat severităţii simptomelor. La pacienţii cu simptome uşoare sau moderate (purpură, artralgii, neuropatie periferică senzitivă) se recomandă *corticoizi în doze mici*. La pacienţii cu manifestări severe de CM (nefropatie, ulceraţii cutanate, neuropatie mixtă, vasculită sistemică – cu afectare cutanată generalizată şi viscerală) se indică *corticoizi în doze mari ± ciclofosfamidă*. *Plasmafereza* poate fi, de asemenea, utilă, în special în nefropatia severă.

Rituximab (un Ac monoclonal anti-CD20) reprezintă o alternativă promiţătoare. În unele studii, a produs ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice (purpura, artralgiile, neuropatia periferică) şi scăderea nivelului crioglobulinelor la majoritatea pacienţilor, inclusiv la cei cu rezistenţă la IFN. De asemenea, s-a obţinut remisiunea limfoamelor maligne secundare. Unii autori au propus adăugarea de PEG-IFN şi ribavirină după obţinerea remisiunii cu rituximab.

Bibliografie

- Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques: classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Med Interne* 2003; 24:172–182
- Guillevin L, Mahr A. La maladie de Wegener. Encyclopédie Orphanet, Janvier 2004. http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf
- Hachulla E. Purpuras vasculaires. En E. Hachulla et P-Y. Hatron. *Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Jeannette JC. Microscopic poliangiitis. Orphanet Encyclopedia, October 2002. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MPA.pdf
- Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(12):661-670
- Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1224–1234
- Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 1:368-72
- Ozen S. Henoch-Schönlein purpura. Orphanet encyclopedia, 2003. www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HSP1.pdf

Manual de nefrologie

- Savage COS. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60:1614-27
- Sinico RA, Sabadini E. New insights in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *G Ital Nephrol*, 2006; 23:138-148
- Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(4):192-200

Manual de nefrologie

Tabel 1. Principalele studii ale EUVAS

Studiu	Obiectiv	Pacienţi	Tratament	Rezultat
NORAM	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Creatinina < 150 µmol/l; fără afectări severe organice sau cu risc vital	CYC vs MTX, 1 an	Rate similare de remisiune. Tratamentul trebuie continuat > 1 an
CYCLOPS	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creat < 500 µmol/l)	CYC P.O. vs CYC I.V.	Rate similare de remisiune, dar supravieţuire mai bună la grupul CYC I.V. (rezultate preliminarii)
MEPEX	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală severă (creat > 500 µmol/l	PE/CYC vs MP/CYC	Prognostic renal mai bun la grupul cu PE
SOLUTION	Inducţia remisiunii	GW refractară	ATG	Remisiune la 13/15 pacienţi
CYCAZAREM	Menţinerea remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creat < 500 µmol/l)	CYC vs AZA (după obţinerea remisiunii), 18 luni	Eficacitate similară
IMPROVE	Menţinerea remisiunii	AAV	AZA vs MMF	(Analiza rezultatelor în curs)
WGET	Inducţia şi menţinerea remisiunii	GW activă	Etanercept vs placebo	Nici un beneficiu al etanercept

AAV = vasculită asociată cu ANCA; ATG = globuline anti-timocit; AZA = azatioprină; CYC = ciclofosfamidă; IV = intravenos; MMF = micofenolat de mofetil; MP = metilprednisolon; MTX = metotrexat; PE = plasmafereză; PO = oral; GW = granulomatoză Wegener.

Manual de nefrologie

Tabel II.

Timpul scurs de la iniţierea terapiei (săptămâni)	Prednison (mg/kg/zi)
0	1
1	0,75
2	0,5
4	0,4
6	0,33
8	0,28
10	0,25
12	0,25

Manual de nefrologie

Tabel III.

Vârsta	Creatinina (µmol/l)*	
	150-300	**300-500**
< 60	15 mg/kg/bolus	12,5 mg/kg/bolus
60-70	12,5 mg/kg/bolus	10 mg/kg/bolus
> 70	10 mg/kg/bolus	7,5 mg/kg/bolus

**pentru transformare în mg/dl, se împarte la 88,4*

Manual de nefrologie

Tabel IV.

Agentul terapeutic	Efect
Corticoizi	Anti-inflamator, imunosupresor
Ciclofosfamida	Imunosupresor
Plasmafereza	Epurarea rapidă din circulaţie a complexelor imune
IFN + ribavirina	Antiviral
Rituximab	Supresia selectivă a celulelor B

Manual de nefrologie